Aus der Universitätsklinik
für Anästhesiologie und Transfusionswesen Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Untersuchung leberspezifischer Parameter nach Inhalationsnarkose mit Isofluran

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (KLINISCHE MEDIZIN)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt
von

Christine Carlsohn-Bilger geb. Carlsohn
aus Göttingen

1987

Aus der Universitätsklinik
für Anästhesiologie und Transfusionswesen Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Untersuchung leberspezifischer Parameter nach Inhalationsnarkose mit Isofluran

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät (KLINISCHE MEDIZIN)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt
von

Christine Carlsohn-Bilger geb. Carlsohn
aus Göttingen

1987

Dekan: Prof. Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Prof. Dr. D. Heuser
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. K.-H. Wiedmann

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG 1

II.A MATERIAL 4

II.B METHODEN 5

III. ERGEBNISSE 9

IV. DISKUSSION .....

IV. A FRAGESTELLUNG 19

IV.B METHODIK 3o

IV. C ERGEBNISSE 33

V. ZUSAMMENFASSUNG 36

VI. LITERATURVERZEICHNIS 38

VII. DANKSAGUNGEN 45

VIII. LEBENSLAUF 46

I. EINLEITUNG

Seit der Einführung von Inhalationsanästhetika Mitte des letzten Jahrhunderts, die eine schmerzfreie Operation erst ermöglichten, ist man bemüht gewesen, Narkotika zu entwickeln, die ein bestmögliches Maß an Hypnose, Analgesie und vegetativer Blockade garantierten (bzw. den besten Kompromiß hieraus). Ferner sollten die Nebenwirkungen möglichst gering sein.

Die bis 1950 entwickelten Narkosemittel waren entweder toxisch (z.B. Chloroform) oder sie explodierten im Gemisch mit Sauerstoff (Äther, Cyclopropan).

Die Einführung der fluorierten Inhalationsnarkotika erbrachte eine Verringerung der Toxozität (durch die stabilere -CF- im Vergleich zur -CCl-Bindung; Eger, 1981) und eine verminderte Entflammbarkeit. Das erste Anästhetikum dieser Reihe, das Fluroxen, bot deutliche Vorteile gegenüber denen der älteren Generation (geringe Blutlöslichkeit und geringe kardiodepressive Wirkung). Es trat jedoch Übelkeit nach der Narkose und in höheren Konzentrationen Entflammbarkeit auf.

Man versuchte, diese Nebenwirkungen durch die Einführung von Halothan ($CHClBr-CF_3$) auszuschalten, was auch einigermaßen gelang. Halothan war gut steuerbar und die vegetativen Nebenwirkungen geringer.

Jedoch traten auch hier Nebenwirkungen auf. Halothan bewirkte eine mäßige kardiovaskuläre Depression und begünstigte zusammen mit Adrenalin Arrhythmien. Ferner war, zumindest vereinzelt, von schweren Leberschädigungen berichtet worden (Reheer et al., 1967).

Die Arrhythmogenizität schien bei weiteren Nachforschungen bei den Vertretern der Atherreihe nicht aufzutreten; so verfolgte man diese Gruppe weiter. In der Reihe von Methyläthyläthern war das Methoxyfluran ($CHCl_2-CH_2-O-CH_3$) das erste, das Verwendung in der Anästhesie

fand.
Es hatte eine geringere depressive kardiovaskuläre und arrhythmogene Wirkung als Halothan. Die Blutlöslichkeit war jedoch größer. so daß es schlechter steuerbar war. Die Metabolisierungsrate war ebenfalls hoch; es fand sich viel anorganisches Fluorid, so daß von Leber- und insbesondere von Nierenschäden berichtet wurde (Eger, 1981).
1963 wurde das Enfluran ($CHClF-CF_2-o-CF_2H$) synthetisiert. Dieses hatte die positiven Eigenschaften von Halothan, besaß eine gute Steuerbarkeit, gute allgemeine Narkoseeigenschaften, angenehmes Aufwachen und geringe kardiodepressive Wirkungen. Durch eine geringe Blutlöslichkeit war es besser steuerbar als Methoxyfluran. Jedoch traten auch hier vereinzelt Leberschäden auf, zum einen eine benigne Hapatitis, zum anderen eine toxische zentrolobuläre Nekrose (Lewis et al., 1983). Ferner wirkte es in hohen Konzentrationen krampfauslösend (Eger, 1981).
1965 wurde das Isomere von Enfluran, Isofluran ($CF_3-CHCl-O-CF_2H$) synthetisiert. Die Darstellung gelang nur unter Schwierigkeiten (Eger, 1981).
Es erwies sich als physikalisch außerordentlich stabil. Es war in keiner Konzentration entflammbar; es konnte ohne Stabilisator jahrelang aufbewahrt werden (Beständigkeit gegen Laugen und UV). Die Blutlöslichkeit war noch geringer als die der vorher entwickelten Narkotika, deshalb ist Isofluran besonders leicht steuerbar. Die narkotischen Eigenschaften waren befriedigend. Die kardiovaskuläre Depression hielt sich in Grenzen (Lam und Gelb, 1983); Arrhythmien traten unter Isofluran nicht auf.
Die Metabolisierungsrate betrug o,2 % (Holaday et al., 1975); Leber- und Nierenschäden wurden bisher nicht beobachtet (Lewis et al., 1983). Es stellte ich jedoch heraus, daß auch Isofluran von Nebenwirkungen nicht frei war. Es fördert die Durchblutung und Relaxation des Uterus, so daß die Anwendung von Isofluran in der Geburtshilfe fragwürdig erscheint (Munson und Embro, 1977).
Problematisch kann Isofluran auch für den Gehirnstoffwechsel werden. Es verringert den cerebrovaskulären Widerstand; die Hirndurchblutung kann zunehmen und bei raumfordernden Prozessen einen weiteren intrakraniellen Druckanstieg bewirken (Eger, 1981). Als Besonderheit tritt

in narkotisch relevanten Dosen ein Nullinien-EEG auf (Newberg et al., 1983). Krampfauslösende Wirkung kann bei Isofluran im Gegensatz zu Enfluran nicht beobachtet werden (Eger, 1981).
Ferner ist im Tierversuch die Entwicklung einer malignen Hyperthermie durch Isofluran nachgewiesen worden (Adams et al., 1982; Joseph et al., 1982).
Bisher sind nach Isoflurannarkosen keine Leberschäden aufgetreten. Aufgrund der physikalischen (geringe Blutlöslichkeit) und chemischen (geringe Metabolisierungsrate, symmetrische Anordnung der Halogensubstituenten, hoher Anteil an-CF-Bindungen) Eigenschaften erscheint dies eher unwahrscheinlich. Trotzdem muß man dieser Frage nachgehen, weil bei einigen der Vorgänger des Isofluran schwere Leberschäden in Form von toxischen Leberzellnekrosen aufgetreten sind, wenn auch die absolute Zahl der Leberschäden sehr gering war (Lewis et al.,1983).
In der vorliegenden Studie soll die Möglichkeit einer Leberschädigung durch Isofluran untersucht werden.
Hierzu werden prä- und am 1. postoperativen Tag leberspezifische Blutparameter (GOT, GPT, AP, γ-GT, Gesamteiweiß und Eiweißelektrophorese) untersucht und ausgewertet, da schon 24 Stunden nach der Exposition von allergisch-toxischen Leberschäden berichtet wurde (Kühn, 1979). Bei den Parametern handelt es sich um solche, die repräsentativ für bestimmte Arten einer Leberschädigung sein sollten. Der Abstand prä-/postoperativ wurde so gewählt, daß zumindest schwere Leberschäden erfaßbar sein müßten.
Die erhaltenen Mittelwerte der einzelnen Parameter sollen auf ihre Signifikanz hin überprüft werden und anschließend soll eine Interpretation der Werte erfolgen.

II.A MATERIAL

Es handelte sich bei vorliegender konsekutiver Untersuchung um Probenmaterial (Serum) von 38 Patienten (19 Männer, 19 Frauen), davon 33 mit neurochirurgischen (4 Bandscheibenoperationen und 29 intrakranielle Eingriffe) und 5 kieferchirurgischen Eingriffen. Es wurden überwiegend Tumoroperationen durchgeführt.
Ausgeschlossen von der Untersuchung waren Patienten mit bekannten Leberschädigungen, Sepsis und grippalen Infekten. Es wurde festgelegt, die **Leberwerte** nach dem 1.postoperativen Tag nur im Falle einer pathologischen Entwicklung weiter zu verfolgen.
Die präoperative Blutentnahme erfolgte unmittelbar nach der Narkoseeinleitung vor Erreichen von steady-state-Bedingungen, die postoperative Blutentnahme erfolgte 24 Stunden später.
Das abgenommene Blut wurde sofort nach der Abnahme 5 Minuten bei 4ooo U/Minute zentrifugiert und das überstehende Serum für die Untersuchung verwendet.
Das Hämoglobin und der Hämatokrit sanken perioperativ meist leicht ab, wobei der Abfall in klinisch tolerablen Grenzen lag, da Blutverluste frühzeitig adäquat substituiert wurden. Dieser Abfall stand auch in keinem Zusammenhang mit einer Erhöhung der Leberwerte.
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten konnten intraoperativ ausgeschlossen werden.

II.B METHODEN

Zur Einleitung der Narkose wurde als Narkosegerät verwendet: "Trajan" der Fa. Drägerwerke mit Vapor 19.1 für Isofluran; RR- und Pulsüberwachung erfolgte mit dem Speicherkardioskop 7833o A der Fa. Hewlett-Packard bzw. ABM-Monitoring der Fa. Datex.
Während der Operation wurde das Narkosegerät ER-311 der Fa. Engström mit Spezialverdampfer für Isofluran verwendet. Es lag ein halbgeschlossenes System (z.T. für die Narkoseausleitung ein halboffenes System) vor. Die Kreislaufüberwachung erfolgte mit dem Monitor der Fa. Hewlett Packard und mit dem ABM-Monitor der Fa. Datex. Die Isoflurankonzentration wurde mit dem Gerät "EMMA" (Engström Multiplier Monitor für Anästhesie) der Fa. Engström gemessen.
Die Patienten wurden prämediziert mit 1-2 mg Flunitrazepam (Rohypnol^{R}). Die Narkoseeinleitung erfolgte mit 2o mg Ethomidat (Hypnomidate^{R}) und 1oo mg Succinylcholin (Succinyl-Asta^{R}). Pancuronium (Pacuronium Organon^{R}) wurde während des weiteren Anästhesieverlaufs je nach den Erfordernissen in Dosen zu je 2 mg gegeben.
Das eingeatmete Narkosegas setzte sich zusammen aus 6o-7o % N_2O, 2-3 l O_2 und einem Isoflurananteil von 1,o (n=11), 1,5 (n=15) und 2,o (n=12) (Angaben jeweils in Vol.% und bezogen auf die Anfangskonzentration) zusammen.
Die Narkosedauer betrug minimal 1, maximal 6 Stunden.
Die Auswertung der Daten auf ihre Signifikanz erfolgte mit Hilfe des verteilungsfreien Verfahrens von **Wilcoxon**(Michaelis, 198o).
Benutzt wurde ein Computer der Fa. IBM (No. 3o81 E).
Zur Bestimmung der Laborwerte (Testfibel, 198o; Wischnik, 1978; Normalwertetabelle, 1983) wurden folgende Geräte benützt:

1. Bestimmung von GOT, GPT, γ-GT,AP:
   Centrifichem System 4ooo der Fa. Union Carbide
2. Bestimmung des Gesamteiweiß:
   Technicon SMA 2
3. Bestimmung der Elektrophorese:
   Gerät und Michaelispuffer der Fa. Boskamp.

Zu den Bestimmungen im einzelnen :

1) Bestimmung von GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase):

Bestimmungsreaktion:

$$\text{Aspartat} + \alpha\text{-Ketoglutarat} \xrightarrow{\text{GOT}} \text{Oxalacetat} + \text{Glutamat}$$

$$\text{Oxalacetat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{MDH}} \text{Malat} + \text{NAD}^+$$

(MDH = Malat-Dehydrogenase)

Gemessen wird die NADH-Konzentration photometrisch bei 34o nm.
Normalwert: - 18 IE/L (Frauen 5-15, Männer 5-18)

2) Bestimmung von GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase):

Bestimmungsreaktion:

$$\text{Alanin} + \alpha\text{-Ketoglutarat} \xrightarrow{\text{GPT}} \text{Pyruvat} + \text{Glutamat}$$

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + \text{NAD}^+$$

(LDH = Lactat-Dehydrogenase)

Gemessen wird die NADH-Konzentration photometrisch bei 34o nm.

Normalwert: - 22 IE/L (Frauen 5-19, Männer 5-22)

3) Bestimmung von γ-GT (γ-Glutamyl-Transferase)

Bestimmungsreaktion:

γ -Glutamyl-3-carboxy-Nitranilid + Glycycl-Glycin $\overset{\gamma\text{-GT}}{\rightleftharpoons}$

γ-Glutamyl-Glycyl-glycid + 5-Amino-2-nitro-benzoat (gelb)

Gemessen wird die Konzentration von 5-Amino-2-nitro-benzoat photometrisch bei 41o nm.

Normalwert: Frauen - 18 IE/L, Männer - 28 IE/L.

4) Bestimmung der AP (Alkalische Phosphatase)

Bestimmungsreaktion:

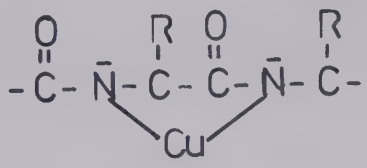
p-Nitrophenylphosphat $\overset{AP}{\dashrightarrow}$ p-Nitrophenolat (gelb)

Gemessen wird die p-Nitrophenolat-Konzentration bei 4o5 nm.

Normalwert: Erwachsene 4o-19o IE/L.

5) Bestimmung des Gesamteiweiß:

Sie erfolgt mit Hilfe der Biuret-Methode. Diese beruht auf der Anlagerung von Cu-Ionen im alkalischen Bereich an die Peptidbindung der Proteine:



Die Intensität des so entstandenen violetten Farbkomplexes ist proportional der Proteinkonzentration und kann bei 545 nm photometrisch gemessen werden.

Der Normalwert liegt zwischen 6,5 und 8,5 g/dl.

6) Durchführung der Elektrophorese

Elektrophorese ist die Wanderung von elektrisch geladenen Teilchen in einem elektrischen Feld, wobei die Wanderungsgeschwindigkeit abhängig ist von der Zahl der Ladungen auf den und von der Größe und Form der Teilchen.

Je nach pH können die Proteine als Kationen oder als Anionen auftreten. Bei einem bestimmten pH, dem isoelektrischen Punkt, ist die Zahl der positiven und negativen Ladungen gleich; das Protein wandert nicht mehr. Da der isoelektrische Punkt der Serumproteine im sauren Bereich liegt, sind bei einem pH von 8,2 (der pH, bei dem die Elektrophorese durchgeführt wird) die Proteine negativ geladen (Anionen). Das Albumin wandert am schnellsten, gefolgt von α_1-, α_2-, β- und schließlich γ-Globulin. Die Durchführung erfolgt auf Cellulose-Acetat-Trägern in Veronal-Puffer.

Die Elektrophorese wird gestoppt und der Träger mit den Proteinfraktionen gefärbt. Die Intensität der einzelnen Fraktionen wird photometrisch bestimmt, die Extinktion graphisch aufgetragen und die Kurven integriert. Bei bekanntem Gesamteiweißwert läßt sich der prozentuale Anteil der einzelnen Fraktionen am Gesamtprotein berechnen.

Normalwerte:		
	Albumin	56 - 72 %
	α_1	1,5-4,5 %
	α_2	4,5-1o,o%
	β	6,5-13,o%
	γ	1o,5-21,o%

III. ERGEBNISSE

Die erhaltenen Einzelwerte für die 1o Parameter (GOT, GPT, γ-GT, AP, GE, Albumin, α_2-, α_1-, β- und γ-Globulinfraktion) wurden mit ihren Mittelwerten und Standardabweichungen paarweise (prä-/postoperativ) in Blockdiagrammen dargestellt (Abb. 1-3, Tab. 1). Die Unterschiede wurden mit Hilfe des Verfahrens nach Wilcoxon auf ihre Signifikanz überprüft. Signifikante Unterschiede ($p < o,o5$) zeigten sich bei GOT (postoperativer Anstieg), γ-GT (postoperativer Abfall), AP (Abfall), GE (Abfall) und der α_2-Fraktion der Eiweißelektrophorese (Abfall); nicht signifikannt ($p > o,o5$) waren GPT (Abfall), α_1- (Abfall), die β-(Abfall), die γ-Globulinfraktion (Abfall) der Elektrophorese und das Albumin (Anstieg).

Bis auf das Gesamteiweiß, das Werte etwas unterhalb des Normbereiches aufwies (6,3 g/dl prä- und 5,9 g/dl postoperativ; Angabe der Mittelwerte), lagen die anderen prä-und postoperativen Parameter im Normbereich.

Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und einem Anstieg von Leberwerten.

Es wurde nun GOT geschlechtsspezifisch aufgeschlüsselt (Tab. 2 und Abb. 4). Es zeigte sich ein deutlicher postoperativer Anstieg der Mittelwerte bei den Frauen, der bei den Männern nicht zu verzeichnen war (Frauen: n = 19, Männer: n = 19). Eine Untersuchung der Signifikanz der Unterschiede erfolgte bei dieser und bei der folgenden Aufschlüsselung der GOT nicht.

Ferner wurde GOT nach den Isoflurankonzentrationen 1,o (n = 11), 1,5 (n = 15) und 2,o (n = 12) aufgeschlüsselt (Angaben der Konzentrationen jeweils in Vol.%). Es zeigte sich (Tab. 3 und Abb. 5) ein starker postoperativer Anstieg bei 1,o Vol.%, ein mäßiger bei 1,5 Vol.% und gar keiner bei 2,o Vol.%. Somit scheint der postoperative Anstieg der GOT bei niedrigen Isoflurankonzentrationen höher zu sein als bei höheren Konzentrationen.

Tab. 1

Darstellung der Mittelwerte und Standardabweichung der untersuchten Parameter

v = präoperativer Parameter

n = postoperativer Parameter

Parameter	Mittelwerte (arith.)	Standardabweichungen(±)
vGOT	9,7632	6,2835
nGOT	12,842	6,8951
vGPT	2o,o79	2o,492
nGPT	16,711	14,6o8
vγ-GT	29,o53	26,195
nγ-GT	25,526	24,1o5
vAP	1oo,84	49,41
nAP	91,737	39,93
vGE	6,2579	o,71495
nGE	5,8895	o,788o
vAlb	63,779	7,4831
nAlb	65,291	7,6oo5
vα_1	3,3268	1,44o3
nα_1	3,4295	1,3285
vα_2	8,35o5	2,5788
nα_2	7,5197	2,1oo1
vβ	1o,465	2,8836
nβ	9,6584	2,1121
vγ	14,oo2	4,448
nγ	13,892	4,2361

Erläuterungen zu den einzelnen Abbildungen:

1) Zu Abb. 1:

Prä- und postoperativer Vergleich der Mittelwerte für die Leberwerte GOT, GPT, γ-GT und AP.
Signfikannte Unterschiede mit * gekennzeichnet: GOT, γ-GT,AP

2) Zu Abb. 2:

Prä- und postoperativer Vergleich der Mittelwerte für das Gesamteiweiß im Serum. Der Unterschied ist signifikant (*).

3) Zu Abb. 3:
Prä- und postoperativer Vergleich der Mittelwerte der Fraktionen (Albumin, α_1, α_2, β, γ) der Eiweißelektrophorese. Der mit * gekennzeichnete Unterschied ist signifikant.

4) Zu Abb. 4:

Aufschlüsselung der prä- und postoperativen Mittelwerte der GOT in männlich und weiblich. Die Signifikanz wurde nicht geprüft.

5) Zu Abb. 5:

Aufschlüsselung der prä- und postoperativen Mittelwerte der GOT in die Isoflurankonzentrationen 1,0, 1,5 und 2,0 Vol%. Die Signifikanz wurde nicht überprüft.

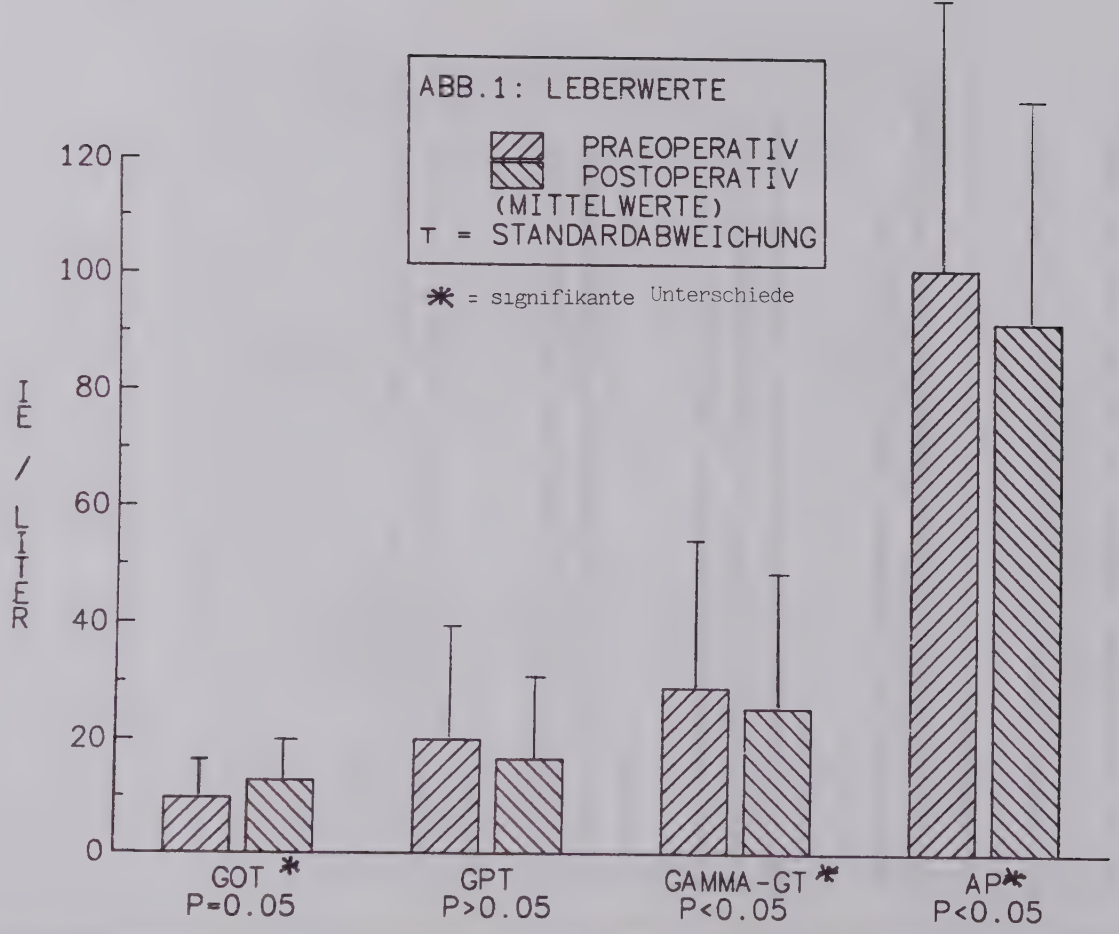


ABB.1: LEBERWERTE
PRAEOPERATIV
POSTOPERATIV
(MITTELWERTE)
T = STANDARDABWEICHUNG
* = signifikante Unterschiede
IE / LITER
120
100
80
60
40
20
0
GOT *
P=0.05
GPT
P>0.05
GAMMA-GT *
P<0.05
AP*
P<0.05

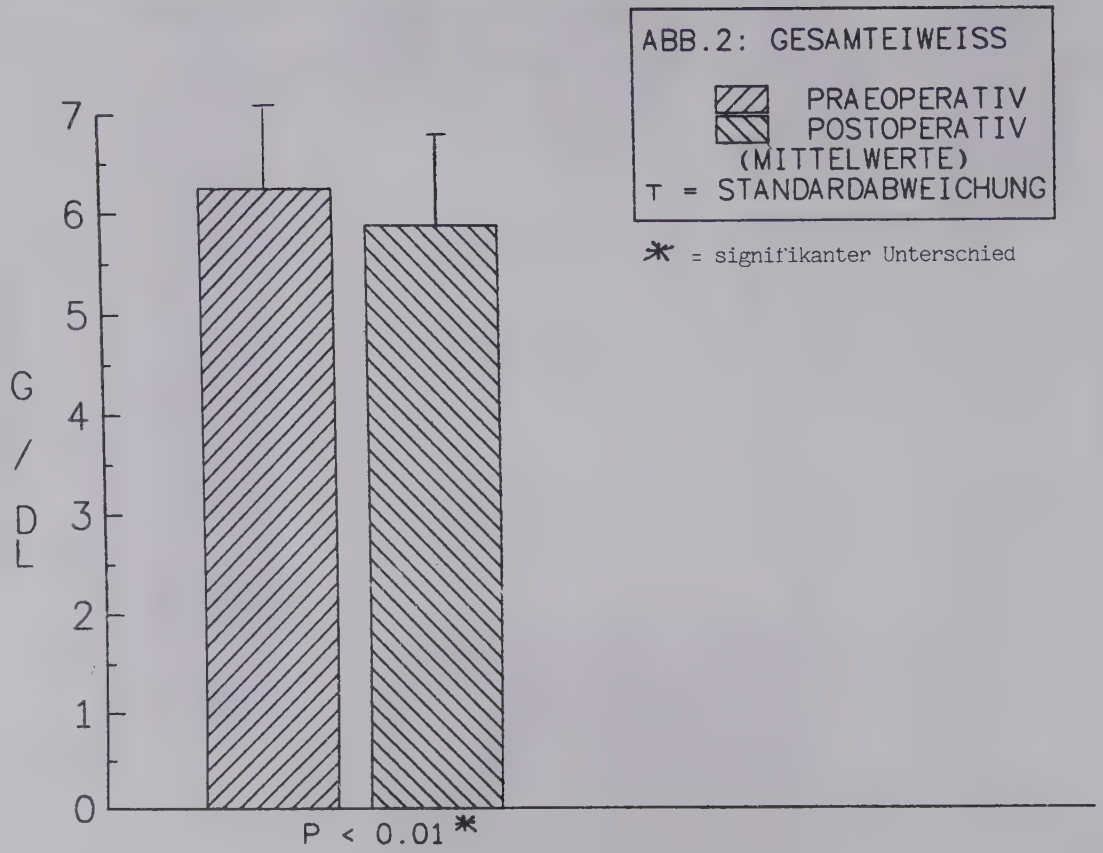


ABB.2: GESAMTEIWEISS
PRAEOPERATIV
POSTOPERATIV
(MITTELWERTE)
T = STANDARDABWEICHUNG
* = signifikanter Unterschied
G / DL
0
1
2
3
4
5
6
7
P < 0.01 *

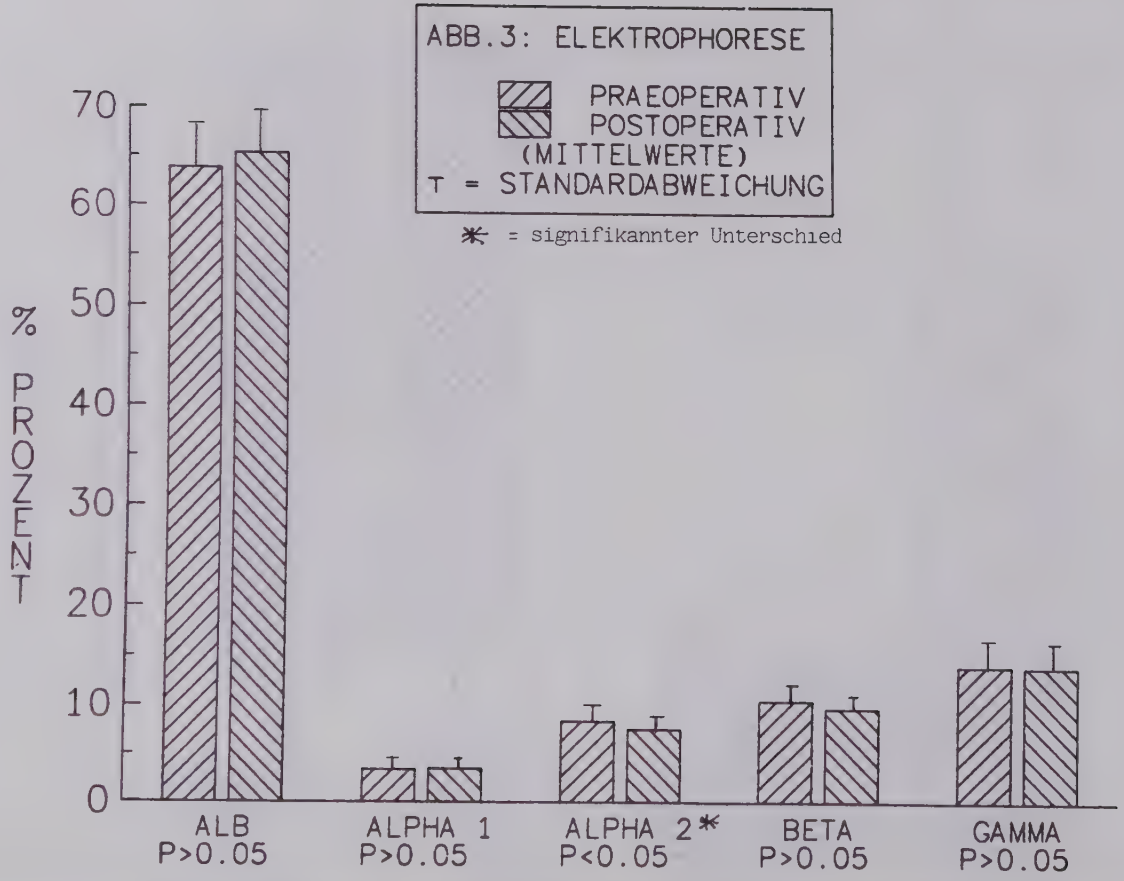


ABB.3: ELEKTROPHORESE
PRAEOPERATIV
POSTOPERATIV
(MITTELWERTE)
T = STANDARDABWEICHUNG
* = signifikannter Unterschied
% PROZENT
70
60
50
40
30
20
10
0
ALB
P>0.05
ALPHA 1
P>0.05
ALPHA 2*
P<0.05
BETA
P>0.05
GAMMA
P>0.05

Tab. 2

Geschlechtsspezifität von GOT

m = Männer
w = Frauen
v = präoperativer Parameter
n = postoperativer Parameter

Parameter	Mittelwerte(arith.)	Standardabweichungen ($\pm$)
mvGOT	11,842	8,1327
mnGOT	12	6,5064
wvGOT	7,684	2,4279
wnGOT	3,684	7,3413

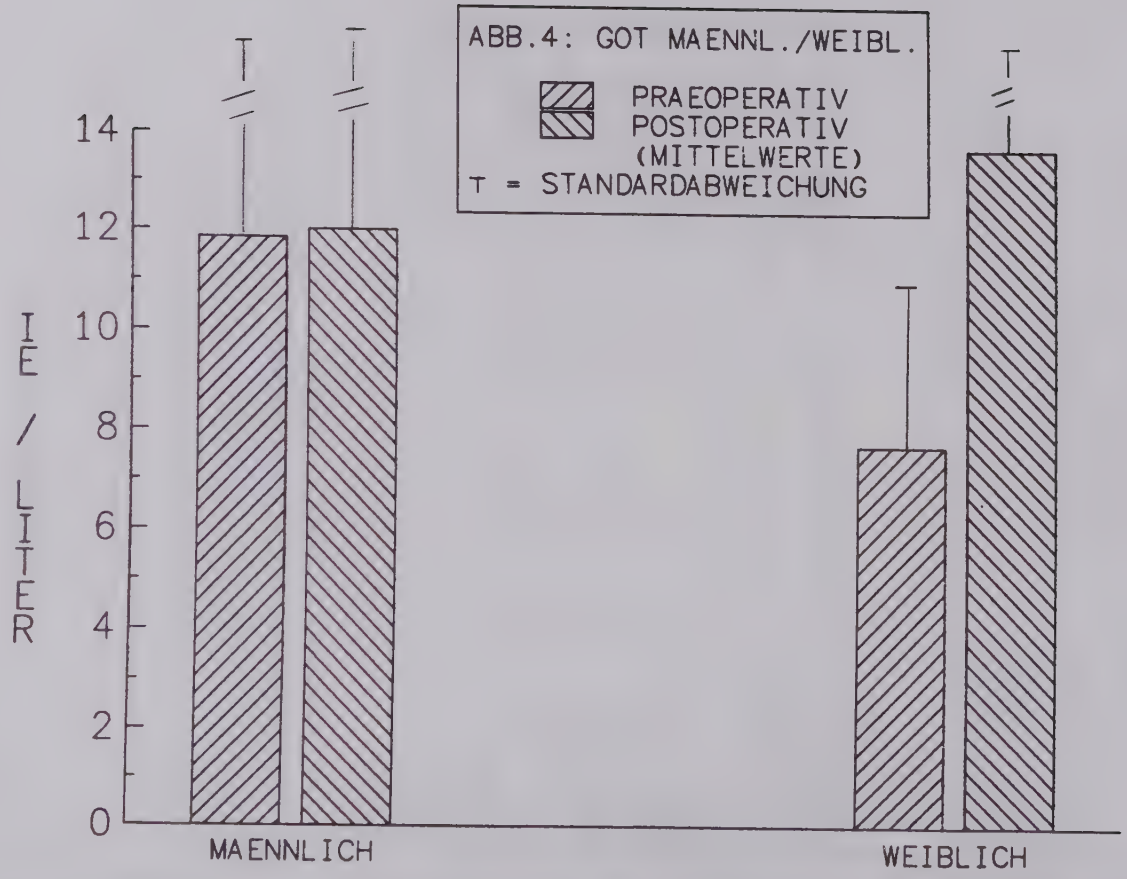


ABB.4: GOT MAENNL./WEIBL.
PRAEOPERATIV
POSTOPERATIV
(MITTELWERTE)
T = STANDARDABWEICHUNG
IE / LITER
0
2
4
6
8
10
12
14
MAENNLICH
WEIBLICH

Tab. 3

Abhängigkeit der GOT von den Isoflurankonzentrationen

1,o = Isoflurankonz. 1,o Vol%
1,5 = Isoflurankonz. 1,5 Vol%
2,o = Isoflurankonz. 2,o Vol%
v = präoperativer Parameter
n = postoperativer Parameter

Parameter	Mittelwerte (arith.)	Standardabweichungen (±)
vGOT 1,o (n=11)	9,o9o9	2,o715
nGOT 1,o (n=11)	16,455	7,2438
vGOT 1,5 (n=15)	8,4667	7,13o1
nGOT 1,5 (n=15)	1o,867	4,486
vGOT 2,o (n=12)	12	7,4833
nGOT 2,o (n=12)	12	8,2131

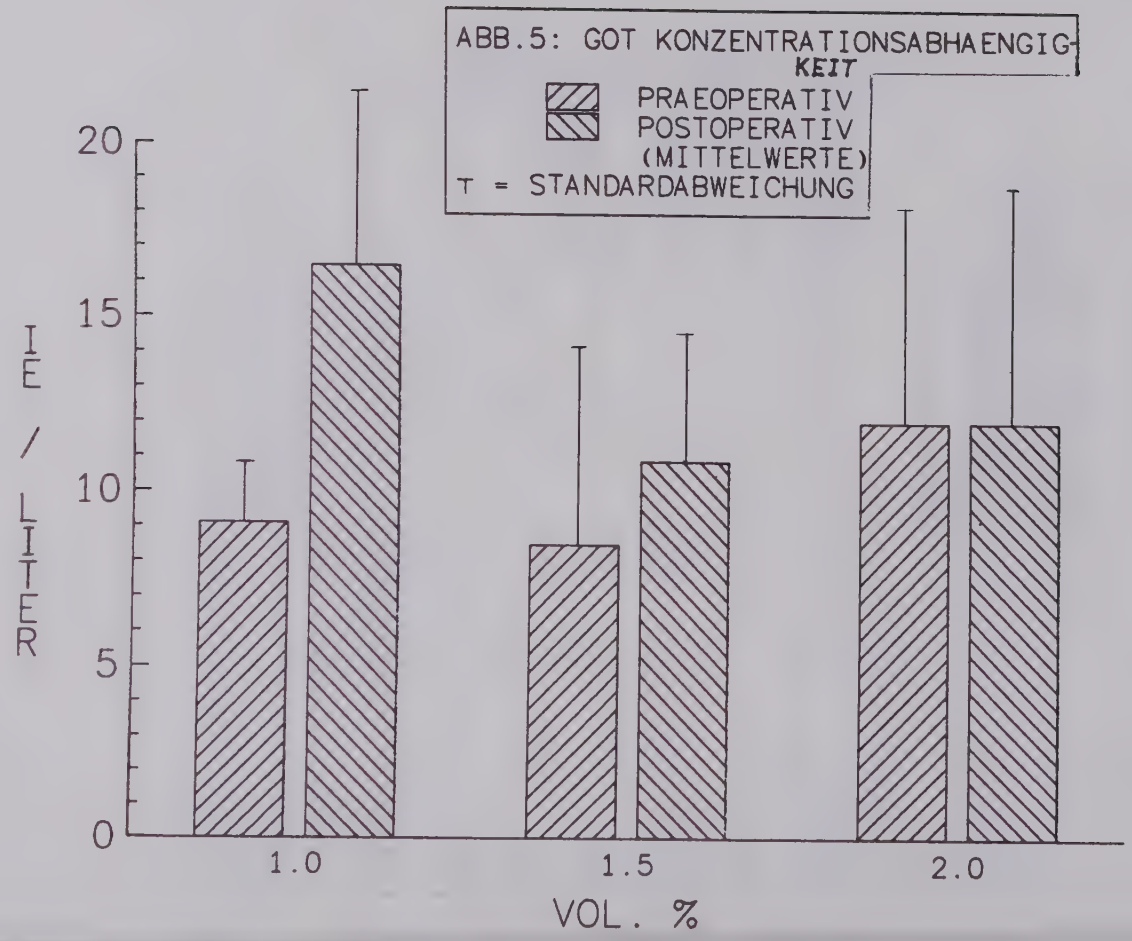


ABB.5: GOT KONZENTRATIONSABHAENGIG-
KEIT
PRAEOPERATIV
POSTOPERATIV
(MITTELWERTE)
T = STANDARDABWEICHUNG
IE / LITER
20
15
10
5
0
1.0
1.5
2.0
VOL. %

IV. DISKUSSION

IV.A FRAGESTELLUNG

1) Biochemie der Leber unter besonderer Berücksichtigung des Abbaus körperfremder Substanzen

Die Leber nimmt im Stoffwechsel eine zentrale Position ein. Resorption ist zwar auch durch Haut und Schleimhaut sowie die Lunge möglich; das Gros der Stoffe muß jedoch die Leber passieren, die damit zur Schaltstelle zwischen dem Resorptionsort und den Erfolgsorganen wird.
Sie ist insbesondere verantwortlich für die Aufrechterhaltung des inneren Milieus der Körperflüssigkeiten, die Synthese der Plasmaproteine (mit Ausnahme der Immunglobuline), Produktion und Abgabe der Lipoproteine, die Gallebildung und schließlich für die Entgiftung und Giftung körpereigener und -fremder Substanzen. Die Entgiftung besteht darin, die Aubstanz soweit wasserlöslich zu machen, daß sie über die Nieren (oder die Galle) ausgeschieden werden kann.
Bei den zu eliminierenden Substanzen handelt es sich u.a.um Steroide und Bilirubin (körpereigene Abfallstoffe). Bei Störungen häufen sich die Substanzen im Körper an und führen zu charakteristischen Störungen (z.B. Ausbildung einer Gynäkomastie bei Männern mit einer Leberzirrhose).
Zu den körperfremden Substanzen, die eliminiert werden müssen, zählen Arzneimittel, Farbstoffe, Konservierungsmittel u.v.m.
In der Regel handelt es sich um lipophile Kohlenwasserstoffe, d.h. sie können die Zellmembran passieren, jedoch nicht über die Nieren ausgeschieden werden, da sie zu wenig wasserlöslich sind.
Die Leber kann nun eine Biotransformation durchführen, die in zwei Schritten abläuft (Löffler, 1983):
Phase I: Die Verbindungen erhalten durch oxidative (selten reduktive) Reaktionen polare Substituenten.
Die Oxidation wird katalysiert durch mischfuktionelle Monooxygenasen, die sich im glatten endoplasmatischen Retikulum befinden, wobei die verschiedenen Cytochrom P 45o Spezies als Schlüsselenzyme die Hauptrolle spielen. Die Reaktion ist NAPH + H^+ - abhängig und führt meist

zu einem hydroxylierten Reaktionsprodukt.
Phase II: Die erhaltenen Substanzen werden konjugiert, zumeist mit Glucuronsäure, seltener mit Sulfat oder Glycin.
Die Enzymsysteme sind besonders leicht induzierbar, d.h. ihre Aktivität nimmt bei hoher Zufuhr von zu metabolisierenden Stoffen zu.
Fallen diese Enzyme der Biotransformation aus bzw. sind diese wie beim Neugeborenen noch zu schwach wirksam, so häufen sich die Abbauprodukte an. Der Neugeborenenikterus ist die Folge von der noch unzureichenden Leistung des Enzyms Glucuronyltransferase, das das durch vermehrten Erythrozytenabbau entstehende Bilirubin nur ungenügend zu konjugieren vermag.
Zu den Fremdsubstanzen, die nachgewiesenermaßen als Lebergifte wirken, zählen u.a. CCl_4, Phosphor, Ethanol, Amanitin, Tetracycline und Zytostatika.Als Folge der chronischen Vergiftung entsteht eine Fettleber, die zur Ursache eine Hemmung der Biosynthese von Apolipoproteinen und damit eine gestörte Fettablagerung hat.
Die Leber sezerniert die Gallenflüssigkeit, die durch den enterohepatischen Kreislauf immer wieder teilweise zurückgewonnen wird. Sie dient im Darm zur Resorption von Fetten und der Leber als Transportmedium, in dem nicht nierengängige Substanzen in den Darm ausgeschieden werden.
Es interessiert nun hier die Frage, wie eine körperfremde Substanz abgebaut wird und wie toxisch die entstehenden Metaboliten sind. Gefürchtet ist die sogenannte Giftung, d.h. eine kovalente irreversible Bindung von Proteinen an entstehende aktive elektrophile Metaboliten oder an freie Radikale. Die Leber kann solche durch Giftung entstandene Metaboliten entweder rasch weiter abbauen oder an schwache Säuren koppeln (Entgiftung).
Die Enzyminduktion (Induktion = Steigerung der Neusynthese von Enzymen im Gegensatz zur Aktivierung = Entfaltung der katalytischen Aktivität durch Anlagerung eines Effektors; Buddecke, 1977) bewirkt eine starke Vermehrung des glatten endoplasmatischen Retikulums, die sich mikroskopisch bemwerkbar macht. Als Konsequenz hieraus können sich viele toxische Metaboliten bilden, wobei die Entgiftungsmöglichkeiten irgendwann erschöpft sind.

Kriterien für die Leberschäden verursachenden Stoffe sind (Klatskin, zitiert nach Thaler, 1982):

1) obligat,
2) vorhersagbar,
3) dosisabhängig,
4) bei genügend hoher Dosierung konstant,
5) kurze Latenzzeit,
6) reproduzierbar,
7) im Tierversuch nachgewiesen.

Zu den kinetischen Determinanten bei der Bildung chemisch reaktiver Metaboliten zählen:

1. Die Dosis der Grundsubstanz und der prozentuale Metabolitenanteil,
2. der Prozentsatz der kovalent gebundenen reaktiven Metaboliten,
3. der Prozéntsatz des kovalent gebundenen Metaboliten , der an Zellstrukturen von vitaler Bedeutung fixiert wurde und
4. das Ausmaß der geschädigten Zellstrukturen von vitaler Bedeutung, die weder rasch repariert noch ersetzt werden können.

Es gibt Provokationstests, mit denen man die Leberschädlichkeit von Arzneimitteln prüfen kann, diese sind jedoch nicht ungefährlich und auch nur bedingt zuverlässig (Thaler, 1982).

Substanzen, bei denen Enzyminduktion nachgewiesen wurde (durch Zunahme des glatten endoplasmatischen Retikulums vergrößerte Leberzellen), sind Barbiturate, Diazepam, Rifampicin, Ethanol, DDT und Halothan.

Halothan kann Schäden von einer Cholestase über eine diffuse Hepatitis bis zur Leberzellnekrose bewirken, wobei der Zeitraum zwischen der Exposition und dem Auftreten von Symptomen stark schwankt (Zeitraum zwischen 1 und 14 Tagen) und von vielen anderen Faktoren, z.B. einer vorangegangenen Präexposition, Alter, Geschlecht und dem Körperzustand abhängig ist (Lewis et al., 1983).

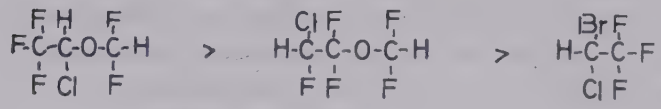
2) Allgemeine und physikalische Eigenschaften von Isofluran (Eger, 1981)

Isofluran (F_3C-CHCl-O-CF_2H) hat ein Molekulargewicht von 184,5, einen Siedepunkt von 48,5°C und bei 2o°C einen Dampfdruck von 24o Torr. Es hat einen ätherartigen Geruch.
Es ist nicht entflammbar in allen anästhetisierenden Konzentrationen Es zersetzt sich auch nach mehrjähriger Aufbewahrungszeit nicht und benötigt daher keinen Stabilisator.
Gegen Sonnenlicht ist Isofluran beständig,ebenso wie gegen die Einwirkung von Laugen und Metallen.
Der Blut-Gas-Verteilungskoeffizient (1,4) ist von allen Inhalationsnarkotika am geringsten.
Der MAC-Wert von Isofluran ist 1,15% und liegt damit zwischen dem von Halothan (o,75 %) und Enfluran (1,68%).
Isofluran wirkt während der Narkose wie die anderen Inhalationsnarkotika atemdepressiv und bronchodilatatorisch.
Isofluran hat kaum einen Einfluß auf die Herzfrequenz; der totale periphere Widerstand wird gesenkt und damit ebenso der mittlere arterielle Blutdruck.
Isofluran hat eine muskelrelaxierende Wirkung und potenziert die Wirkung anderer Muskelrelaxantien.
Im Menschen können o,17% des aufgenommenen Isofluran als Metaboliten nachgewiesen werden (Eger, 1981)
Bis jetzt ist von Isofluran keine nieren- und leberschädigende Wirkung bekannt geworden (Eger, 1981; Lewis et al.,1983).
Isofluran kann in narkotisch relevanten Dosen die elektrische kortikale Aktivität aufheben, die sich an einer Nullinie im EEG bemerkbar macht (Newberg et al.,1983). Isofluran kann, bedingt durch die verbesserte cerebrale Durchblutung, einen intrakraniellen Druckanstieg bewirken, der sich insbesondere bei raumfordernden Prozessen im Gehirn bemerkbar macht (Eger, 1981).
In der Geburtshilfe hat Isofluran einen durchblutungsfördernden und uterusrelaxierenden Einfluß (Munson und Embro, 1977).

Tierversuche lassen darauf schließen, daß Isofluran eine maligne Hyperthermie auslösen kann (Joseph et al.,1982; Boheler et al., 1982).

3) Chemische Stabilität von Isofluran, Enfluran und Halothan sowie deren Metabolismus

Das Isofluranmolekül ist vergleichsweise chemisch stabiler als das isomere Enfluran und dieses wiederum stabiler als Halothan:



Dies kann man,bezogen auf Halothan, auf eine stärkere Fluorierung, im Vergleich zu Enfluran auf eine symmetrischere Verteilung der Substituenten zurückführen (Organikum, 1977).
Die Kohlenstoff-Halogen-Bindung ist im Vergleich zur C-H-Bindung negativ polarisiert, d.h. das Halogen zieht Elektronen zu sich heran. Dieses Bestreben nimmt in der Reihe

$$-Br < -Cl < -F$$

zu (abnehmende Ionenradien, zunehmende Elektronegativität). Es liegt ein sogenannter negativer Induktionseffekt vor (= - I; Def.: für -C-H ist I = 0). Dieser - I-Effekt ist bei Isofluran wegen der symmetrischen Verteilung der Substituenten gleichmäßiger als beim Enfluran.
Durch den Äther-Sauerstoff sind auch Mesomerieeffekte möglich (nicht bei Halothan), die zur Stabilität des Isofluran- und des Enfluranmoleküls beitragen können. Mesomerie bedeutet, daß π-Elektronen vom Sauerstoff mit denen des Substituenten(unbesetzte p-Orbitale der Halogene) in Wechselwirkung treten können.

Halogene sind in der Lage, p-Elektronen von sich auf benachbarte π-Elektronen wegzuschieben. Dieser Effekt steigt in der Reihenfolge:

$$-Br < -Cl < -F$$

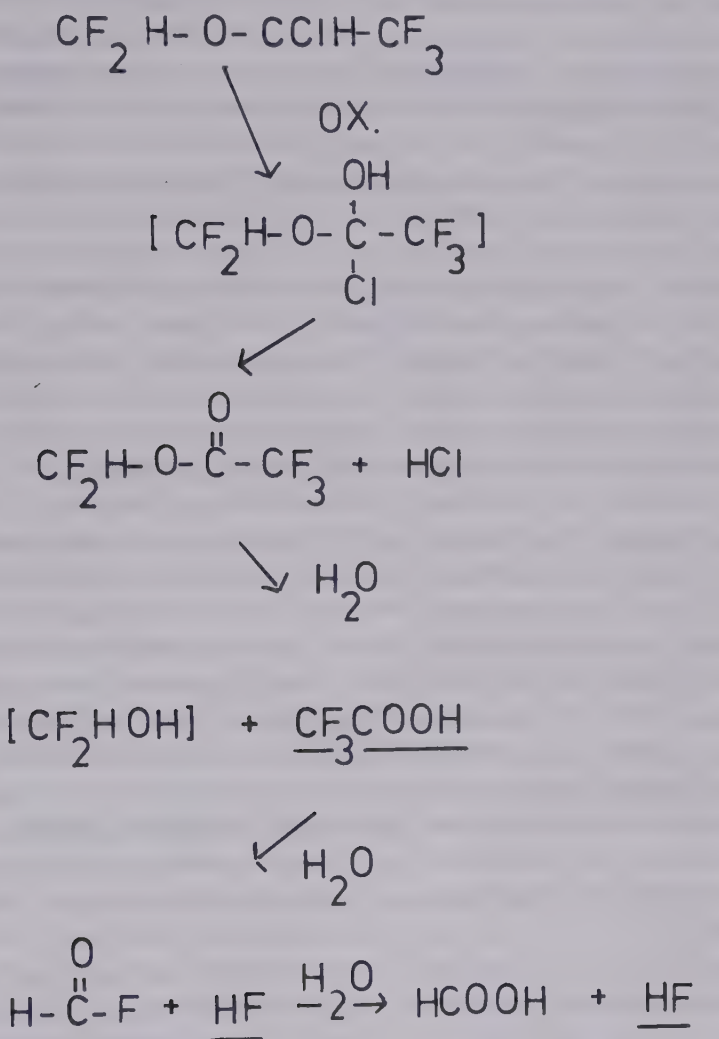
und wird als + M-Effekt bezeichnet. Erklären kann man die zunächst unerwartete Reihenfolge damit, daß F- mit seinen 2 p-Elektronen besser mit anderen 2 p-Elektronen überlappen kann als die 3 p- und 4 p-Elektronen der anderen Halogene.

So ist es nicht weiter verwunderlich, daß Isofluran chemisch besonders stabil erscheint und nur wenige Metaboliten bildet, insbesondere keine Radikale(Verbindungen mit einsamen Elektronen) oder Carbene(Verbindungen mit einem freien Elektronenpaar), wie bei Halothan postuliert wird (Hempel et al.,1975).

Chemisch erklärbar ist dies durch die gegensinnig wirkenden - I- und + M-Effekte bei symmetrischer Substituentenverteilung bei Isofluran.

Die Stabilität des Isofluran zeigt sich bei dem (Loew et al.,1976) postulierten oxidativen Mechanismus der Metabolisierung (bewiesen sind allerdings lediglich die Endprodukte Trifluoressigsäure und F^-, im Schema unterstrichen:

(Reaktionsschema von Loew et al.,1976): wahrscheinlicher Reaktionsmechanismus für die Metabolisierung von Isofluran:



Die chemisch instabilsten Teile des Moleküls werden zuerst angegriffen. Gar nicht tangiert wird die CF_3-Gruppe, ein Grund, weshalb als Metaboliten bisher nur CF_3COOH und anorganisches Fluorid gefunden wurden. Betrachtet man sich die Moleküle Isofluran, Enfluran und Methoxyfluran ($CHCl_2-CF_2-O-CH_3$) und die dazugehörigen Metabolisierungsraten - Isofluran 0,2% (Chase et al., 1971) und Methoxyfluran 50%(Holaday et al., 1970)-, so kann man die Metabolisierungsraten direkt mit der Struktur der Moleküle in Zusammenhang bringen.

Das anorganische Fluorid, das bei der Metabolisierung von Isofluran entsteht, wird zum größten Teil mit dem Urin ausgeschieden, im Serum erfolgt nur ein geringfügiger Anstieg (Mazze et al., 1974a) auf 5 μM/l (die toxische Dosis liegt 10mal höher). Enfluran steigerte die F-Serumwerte auf 20 μM/l (Cousins et al., 1976). Halothan dagegen erzeugt praktisch kein anorganisches, sondern fast ausschließlich organisches Fluorid (Mazze et al., 1974a).

Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß nach peritonealer Injektion von Isofluran kein F^- in den Knochen eingelagert wird (van Dyke, 1973), während dies bei Enfluran und Methoxyfluran der Fall ist (Fiserova-Bergerova, 1973).

Ferner wurde ein reduktiver Abbauweg des Isofluran vorgeschlagen unter Verwendung von Glutathion als Reduktionsmittel (Cohen und van Dyke, 1977). Ein Glutathionverbrauch konnte jedoch im Tierversuch bisher nicht nachgewiesen werden (Zumbiel et al., 1978), so daß dieser Abbauweg eher unwahrscheinlich ist.

Im weiteren Verlauf werden jetzt Metabolisierungsmöglichkeiten diskutiert, die weniger wahrscheinlich erscheinen, jedoch im Hinblick auf die leberschädigende Wirkung des Halothan erwähnt werden müssen.

Im Tierversuch hat man CF_3COOH-Albumin-Gemische appliziert und Halothannarkosen durchgeführt (Reves und McCracken, 1976). Hierbei trat kein Leberschaden auf, woraus zu schließen ist, daß dieser (auch bei Isofluran entstehende) Metabolit für die leberschädigende Wirkung des Halothan nicht verantwortlich ist.

Untersucht man, ebenfalls im Tierversuch, die Aktivität der Methionin-Synthetase der Leber, die für die Erythrozyten- und

DNS-Synthese wichtig ist, während der Narkose mit Isofluran, Halothan und Enfluran (Koblin et al.,198o), so zeigt sich, daß das Enzym im Gegensatz zur N_2O-Stimulation nicht beeinträchtigt zu werden scheint.

Ebenso erscheint es ausgeschlossen, daß Halothan durch Zerstörung des Cytochrom P 45o leberschädigend wirkt. Es hat sich nämlich gezeigt, daß während einer Halothannarkose bestimmte Pharmaka (z.B. Barbiturate) später eliminiert wurden als ohne Narkose (Hempel et al.,1975). Dieser Effekt war nach der Narkose reversibel.

Von bestimmten Pharmaka ist es bekannt, daß sie bei einer Inhalationsnarkose leberschädigend wirken können. Es handelt sich um Substanzen, die vorwiegend über die Leber eliminiert werden. So wurde von einer "fatalen hepatotoxischen Reaktion" auf Rifampicin nach Halothannarkose berichtet (Most und Merkle,1974).

Ebenfalls nach einer Halothannarkose trat ein Fall von einer Diphenylhydantoin-Intoxikation auf (Koblin et al.,198o).

In beiden Fällen wird von der Anwendung dieser Mittel vor, während und nach Halothannarkosen abgeraten.

Im Tierversuch ist es möglich zu zeigen, daß Phenobarbital, Phenytoin und Isoniazid eine Induktion der für die Metabolisierung zuständigen Leberenzyme hervorrufen können(Caughey et al.,1979; Greenstein et al.,1975; Mazze et al., 1974b; Rice und Talcott, 1979).

Als Maß gilt der Anstieg der mikrosomalen Defluorinase-Aktivität Er ist am stärksten bei Methoxyfluran, induziert durch Phenobarbital, Phenytoin und Isoniazid, gefolgt von Enfluran (Induktor: Isoniazid) und Isofluran (induziert durch Isoniazid).

Es scheinen sich also bestimmte Pharmaka und Inhalationsnarkotika in ihrem gegenseitigen Abbau zu beeinträchtigen und so u.U. Leberschäden hervorzurufen. Es scheint so, daß dieser Effekt für Isofluran bisher am geringsten von allen untersuchten Inhalationsnarkotika ist.

Trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet konnte der Reaktionsmechanismus, der bei Halothannarkosen zu einer Leberschädigung führt, bislang nicht sicher aufgeklärt werden.

Unter anderem spricht man von einem "Halothan-Syndrom". Diskutiert

wird vor allem eine allergische Genese (Schöntube und Schöntube, 1973; Lomanto und Howland, 197o; Wilkinson, 197o).
Es wird vermutet, daß Halothan irreversibel an bestimmte Zellstrukturen gebunden wird, die sich in den Mikrosomen befinden(Ueleke et al.,1973; Werner und Ueleke, 1974). Wie schon erwähnt, entsteht bei der Metabolisierung von Halothan überwiegend organisches Fluorid. Es wird nun postuliert, daß Metaboliten mit Haptencharakter entstehen (Stier , 1968), die die Mitochondrien angreifen. In 6 % der Fälle wurden antimitochondriale Antikörper nachgewiesen (Thaler, 1982).
Eine allergische Genese würde auch mit der Tatsache übereinstimmen, daß die Intoxikationserscheinungen an der Leber überwiegend bei der 2. oder 3. Halothannarkose auftreten (Thaler, 1982; Kühn,1979).
Eine Hepatitis trat bei Halothanexposition in 1 von 9ooo Fällen auf (Thaler, 1982), ein anderer Autor schätzte das Risiko auf 1 : 25oo (Kühn, 1979).
Eine fulminante Hepatitis mit Nekrose tritt in 1 : 4oooo (Thaler, 1982) bzw. 1 : 1oooo - 1 : 35ooo Fällen (Kühn, 1979) auf.
Obwohl Halothannarkosen-Intoxikationen nur 2 % der Arzneimittelikterusfälle ausmachen, beträgt der Anteil der Todesfälle 25 % (Kühn, 1979). Bei Auftreten einer Nekrose beträgt die Letalität 3o - 6o %.
Als Risikofaktoren werden angeführt: hohes Alter der Patienten, Adipositas, weibliches Geschlecht und in 2/3 der Fälle vorangegangene Halothanexposition (Kühn, 1979).
Es ist nun nicht so, daß nach Halothan synthetisierte Inhalationsnarkotika keine Leberschädigungen verursachen könnten, nur ist die absolute Zahl der Fälle bislang kleiner.
Insbesondere Methoxyfluran scheint unter dem Aspekt der hepatotoxischen Wirkung kein Ersatz für Halothan zu sein(Brenner und Kaplan,1971; Rosenberg und Wahlström, 1974; Rubinger et al., 1975).

Bei Enfluran, das 196o synthetisiert wurde, traten auch Fälle von Hepatotoxizität auf (Ona et al., 198o; Lewis et al.,1983).
Leberschäden traten auch schon bei Inhalationsnarkotika auf, die v o r Halothan synthetisiert wurden. So ist die Rede von Fluroxen (Reynolds et al., 1972) und Chloroform (Hunter, 1974; Rosenthal

und Bourne, 1928), so daß damit die exponierte Rolle von Halothan relativiert wird.

Ein Leberschaden bei einer Inhalationsnarkose wird sich niemals ganz ausschließen lassen. Es liegt aber in der Verantwortung des Anästhesisten, diese Risiko möglichst klein zu halten.

Isofluran scheint von allen bisher eingeführten Inhalationsnarkotika das mit der geringsten leberschädigenden Wirkung zu sein. Dies wird erklärt mit der physikalischen und chemischen Stabilität und der geringen Metabolisierungsrate des Isofluran.

Selbstverständlich ist die Wirkung eines Narkotikums auf die Leber nur einer von vielen Aspekten. Es wäre falsch, diesen überzubewerten. Nur sollte man ihn eben in die Planung des Narkosemittels mit einbeziehen.

IV.B METHODIK

Es erhebt sich die Frage, welche Leberfunktionstests am gezieltesten und schnellsten auf einen toxischen Leberschaden hinweisen können.

Als allgemeiner und gut objektivierbarer Test bietet sich der Bromsulphtalein-Test (BSP) an (Eger, 1981; Buddecke, 1977). BSP verhält sich wie Bilirubin, d.h. der größte Teil wird konjugiert und über die Galle ausgeschieden. Nur 1 % wird renal eliminiert. Nach 45 Minuten sollen 95 % des ursprünglich vorhandenen BSP sezerniert worden sein. Isofluran soll (Stevens et al., 1973), genauso wie Enfluran (Eger et al., 1976) die BSP-Retention nicht signifikant verändern. Dies trifft für Halothan nicht zu (Stevens et al., 1973). Andere Autoren fanden für alle drei erwähnten Narkotika eine Erhöhung der BSP-Retention um den 2. postoperativen Tag herum, der Wert fiel dann nach spätestens 8 Tagen wieder ab, wobei die Maximalwerte für Isofluran bei 7 %, die für Halothan bei 14 % BSP-Retention lagen (Eger, 1981).
Im vorliegenden Fall konnten die Patienten jedoch nur am Tag der Operation und am 1. postoperativen Tag untersucht werden, so daß der BSP-Test aus zeitlichen Gründen als Untersuchungsparameter ausscheidet.
Für eine subklinische Leberschädigung wäre die Untersuchung der Enzyme CHE (Cholinesterase), GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) und der γ-GT (γ-Glutamyl-Transferase) geeignet.
CHE, ein Sekretionsenzym, also extrazellulär auftretend, stellt ein Maß für die hepatische Gesamtkapazität (d.h. wieviel die Leber an Verstoffwechselung noch zu leisten vermag) bei chronischen Lebererkrankungen dar (Buddecke, 1977), war aber für die vorliegenden Untersuchungen wegen der langen Halbwertszeit ungeeignet. Langfristig ist bei chronischen Leberschäden ein drastisches Absinken des CHE-Serumspiegels zu erwarten. Dies gilt ebenso für das α-I-Antitrypsin, AT III und Fibrinogen sowie den Quick-Wert.
γ-GT, Überträger von Glutaminresten auf Peptide, ist ein membrangebundenes Enzym. Sie gilt als einer der empfindlichsten Repräsentanten für die ableitenden Gallenwege und als cholestaseanzeigendes Enzym.

Im Falle einer Cholestase wäre ein Anstieg der γ-GT zu erwarten. Studien an Halothan (Schleebusch et al., 1977) haben jedoch gezeigt, daß die Werte für γ-GT(und AP) um den 1. postoperativen Tag herum absanken, um um den 4. Tag herum über den Normalwert hinaus anzusteigen. Dieses initiale Absinken wird mit der intra- und postoperativen Verdünnung der Blutbestandteile erklärt. Langfristig eignet sich die γ-GT für die Verlaufskontrolle von Leber- und Gallenwegserkrankungen, weil sie sich von allen leberspezifischen Enzymen zuletzt normalisiert.

Von den zellständigen Enzymen, die erst bei massiver Zellschädigung austreten, ist die rein zytoplasmatische GPT am ehesten erhöht. Im vorliegenden Fall wird eine leichte Erhöhung um den 2. postoperativen Tag erwartet (Dobkin et al., 1971; Homi et al., 1972), wobei für Enfluran (Eger et al., 1976) und Halothan (Stevens et al., 1973) stärkere Anstiege gefunden wurden. Nach einem Maximum fallen die Werte wieder ab. Da die GPT jedoch kein leberspezifisches Enzym ist, wird zusätzlich zu ihrer Bestimmung die der GOT herangezogen und ein Quotient GOT/GPT gebildet, dessen Wert kleiner 1 auf ein reines akutes Lebergeschehen hindeutet und in fortgeschrittenen Stadien auf einen Wert von größer oder gleich 2 ansteigt (Buddecke, 1977). Mit diesem Quotienten wäre also bei Lebererkrankungen eine Stadieneinteilung möglich. Für die vorliegenden Untersuchungen wäre ein wie bei der GPT beschriebener Anstieg zu erwarten, der jedoch nicht so stark sein sollte wie dieser, da die GOT ein bilokuläres Enzym ist (sowohl zytoplasmatisch als auch mitochondrial). Andere Autoren erwarten nach Halothannarkosen einen Anstieg von GOT/GPT über den Normbereich hinaus erst um den 6. postoperativen Tag herum (Schleebusch et al., 1977).
Ein rein mitochondriales Enzym ist die GLDH (Glutamatdehydrogenase), die erst bei schweren Leberschäden ansteigen sollte (Hinweise auf eine Nekrose). Für die vorliegende Untersuchung ist sie deshalb nicht geeignet, weil die Entwicklung einer Nekrose am 1. postoperativen Tag unwahrscheinlich erscheint.
Die AP (alkalische Phosphatase) ist wie die γ-GT ein cholestaseanzeigendes Enzym, das jedoch nicht unbedingt leberspezifisch ist. Deshalb empfiehlt sich strenggenommen die Kombination von AP und LAP. Zu erwar-

ten wäre, daß dei AP (wie die γ-GT) um den 1. postoperativen Tag herum absinkt (Verdünnungseffekt), um dann anzusteigen (Schleebusch et al., 1977).
Ferner könnten man sich denken, daß die Bestimmung von Gesamteiweiß und der Eiweißelektrophorese einen Hinweis auf Leberschädigungen geben könnte, da die Leber einen großen Teil dieser Eiweißkörper produziert.

Ganz allgemein ist zu sagen, daß eine Aussage am 1. postoperativen Tag schwerlich möglich sein dürfte. Vielmehr ist, besonders bei GE und Albumin, am 1. postoperativen Tag ein Verdünnungseffekt zu erwarten. Prinzipiell müßte das GE bei schweren Leberschäden absinken, ebenso das Albumin. Ein Anstieg wäre bei relativer Exsiccose zu erwarten. Die α_1- und die α_2-Fraktion müßte bei chronischen Lebererkrankungen absinken, bei akut entzündlichen Prozessen ansteigen. Bei der β-Fraktion ist ein Absinken bei chronischen Lebererkrankungen und ein Anstieg bei Hyperlipidämie zu erwarten.
Die γ-Fraktion(diese wird als einzige nicht in der Leber gebildet), ist ein Anstieg bei chronischen Entzündungen (z.B. Hepatitis, Zirrhose) und Paraproteinen zu erwarten. Ein Absinken deutet auf eine verminderte Bildung oder erhöhten Verlust hin.

IV.C ERGEBNISSE

Leider ist die Signifikanz der Ergebnisse der vorliegenden Parameter nicht sehr hoch ($p < 0{,}05$: GOT, γ-GT, AP, GE, α_2; $p > 0{,}05$: GPT, Albumin, α_1, β, γ).

Besonders bedauerlich ist dies für den Fall der GPT (s. Abb.1), da sie als leberspezifisches zellständiges Enzym gilt. Ohne, daß das Ergebnis signifikant ist, wird ein leichter postoperativer Abfall gefunden. Dies würde in Einklang stehen mit der bereits erwähnten Verdünnung (Schleebusch et al., 1977). Der 1. postoperative Tag stellt eigentlich das Minimum für alle von der Leber produzierten Enzyme dar.

Ein akuter GPT-Anstieg wäre nur im Falle einer akuten, toxischen Reaktion auf das Isofluran zu erwarten gewesen. Insofern entspricht das gesuchte Ergebnis den Erwartungen, von der unzureichenden Signifikanz abgesehen.

Der Verdünnungseffekt gilt im Prinzip auch für das Gesamteiweiß und die Elektrophorese. Das GE ist postoperativ abgesunken (s. Abb. 2), über die einzelnen Eiweißfraktionen der Elektrophorese läßt sich (s. Abb.3) mangels Signifikanz (Ausnahme α_2; es sinkt postoperativ ab) nicht sehr viel sagen. Absolut ist ein Absinken aller Fraktionen zu erwarten, das γ-Globulin müßte im Falle einer Leberschädigung nach dem 1. postoperativen Tag wieder stärker ansteigen als die anderen Fraktionen. Zum einen zeigt die γ-Fraktion Abwehrprozesse des Körpers an, zum anderen ist es im Falle einer Leberschädigung unabhängig von dieser.

Es wäre allerdings vermessen zu sagen, der erwartete postoperative Abfall von GE und des absoluten Anteils der Eiweißfraktion sei eine Folge einer eingetretenen Leberschädigung. Nachdem die zellständigen Enzyme nicht pathologisch erhöht sind, ist der erwähnte Abfall nur mit dem Verdünnungseffekt zu erklären, der im übrigen unabhängig ist von der Art der verabreichten Narkose (Schleebusch et al., 1977). Der Verdünnungseffekt ließ sich durch einen leichten Hb/Hk-Abfall dokumentieren und war unabhängig von der Bewegung der Leberwerte und der Dauer der Operation und damit der Narkose.

γ-GT und AP (s. Abb. 1; beide signifikant) bringen eine entsprechend dem Verdünnungseffekt erwartete postoperative Erniedrigung. Der Anstieg der γ-GT würde zusammen mit dem klinischen Bild eines Ikterus eine Cholestase anzeigen, ist aber erst um den 4. postoperativen Tag herum zu erwarten (Schleebusch et al., 1977).

Was die AP betrifft, so wird wegen der postoperativen Verdünnung ein Absinken erwartet; im Falle einer Leberschädigung ist mit einem langsamen Wiederanstieg zu rechnen, da es sich bei der AP um ein Sekretionsenzym handelt.

Für die GOT (s. Abb. 1) findet sich signifikant ein (nicht im pathologischen Bereich liegender) postoperativer Anstieg, was unbedingt weiter untersucht werden sollte, weil ja hier auch durch die perioperative Verdünnung ein gegenteiliger Effekt wirksam sein sollte.

Im Falle einer akuten Leberschädigung hätte eigentlich ein Anstieg der GPT vor der GOT erfolgen müssen.

Es wurde der Versuch unternommen, den prä-/postoperativen GOT-Unterschied geschlechtsspezifisch (s. Abb. 4) und nach Isoflurankonzentrationen (s. Abb. 5) aufzuschlüsseln. Beide Untersuchungen wurden nicht auf ihre Signifikanz hin überprüft.

Die geschlechtsspezifische Aufschlüsselung des GOT-Anstiegs ergab, daß dieser praktisch nur bei Frauen zu verzeichnen war (Frauen: n = 19; Männer: n = 19).

Mit Vorbehalten ist dazu zu sagen, daß, sofern es sich um einen leichten Leberschaden handelt, es bekannt ist, daß Frauen bestimmte Stoffe, die von der Leber verarbeitet werden müssen, z.B. Ethanol, wesentlich langsamer verstoffwechseln als Männer.

Die Aufschlüsselung nach den Isoflurankonzentrationen ergab, daß der Anstieg bei 1,o Vol.% am größten ist und dieser Anstieg sich mit zunehmender Isoflurankonzentration abschwächt (1,5 Vol.%) bzw. nicht mehr vorhanden ist (2,o Vol.%).

Dieses eigentlich erstaunliche Ergebnis muß vorsichtig dahingehend interpretiert werden, daß mit zunehmender Isoflurankonzentration entweder eine Sättigung eintritt oder bei höherer Narkosegaskonzentration andere Effekte eine Rolle spielen. Möglicherweise liegt bei höheren Isoflurankonzentrationen eine bessere Streßabschirmung vor (Schleebusch et al., 1977).

Insgesamt ist also zu folgern:

1. Die Ergebnisse sind insgesamt wenig signifikant (5 der 1o Parameter). Dies mag daran gelegen haben, daß das Patientengut a) zu klein und b) zu unterschiedlich war. Es war eine konsekutive Untersuchung.
2. Eine allergisch-toxische Reaktion der Leber, wie bei Halothan teilweise postuliert wurde, tritt nach unseren Ergebnissen mit ziemlicher Sicherheit nicht auf, da sich Anzeichen hiervon bereits am 1. postoperativen Tag hätten zeigen müssen (Thaler, 1982; Kühn, 1979).
3. Am 1. postoperativen Tag tritt wegen des Verdünnungseffekts ein Minimum aller Serumeiweißwerte auf, sofern nicht andere Faktoren bei den einzelnen Parametern eine Rolle spielen.
4. GOT zeigte einen nicht pathologischen signifikanten postoperativen Anstieg, der im wesentlichen nur von den Frauen herrührte.
Die Konzentrationsabhängigkeit der GOT (nicht auf Signifikanz überprüft) zeigte den höchsten Anstieg der GOT bei der geringsten Isoflurankonzentration und gar keinen bei der höchsten, was möglicherweise mit einer besseren Streßabschirmung bei höheren Isoflurankonzentrationen zu erklären ist (Schleebusch et al., 1977).
5. Bessere Ergebnisse für diese Studie ließen sich sicher erzielen bei a) einem größeren und homogeneren Patientengut und b) einer Verfolgung der untersuchten Parameter über einen längeren Zeitraum nach der Operation hinweg, weil so auch leichtere Leberschädigungen erfaßbar sein müßten.
6. Trotzdem ist eine leberschädigende Wirkung des Isofluran eher unwahrscheinlich sowohl nach der vorliegenden Studie als auch nach Literaturergebnissen (Lewis et al., 1983).
Man sollte diese Frage jedoch weiter verfolgen, weil auch bei den Vorgängern des Isofluran eine Leberschädigung erst nach geraumer Zeit bekannt wurde, da auch hier die absolute Zahl einer toxischen Schädigung gering ist. Es bleibt zu hoffen, daß die in dieser Studie aufgeworfene Frage in Zukunft eindeutig beantwortet werden kann.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden an 38 Patienten bei Inhalationsnarkosen mit Isofluran die Möglichkeiten einer Leberschädigung untersucht.
Folgende Parameter wurden überprüft (präoperativ und am 1. postoperativen Tag): GOT, GPT, γ-GT, AP, Gesamtweiweiß und Eiweißelektrophorese.
Signifikant verändert waren die prä- und postoperativen Vergleiche der Mittelwerte von GOT, γ-GT, AP, Gesamteiweiß und der α_2-Fraktion der Elektrophorese.
Ein postoperativer Anstieg ergab sich lediglich bei GOT und Albumin.

Bis auf ein prä- und postoperativ etwas zu niedriges Gesamteiweiß waren keine pathologischen Werte zu verzeichnen.
Bei der Aufschlüsselung von GOT nach dem Geschlecht zeigte sich ein deutlicher postoperativer Anstieg bei den Frauen, während dies bei den Männern nicht der Fall war.
Schlüsselte man die GOT nach den Isoflurankonzentrationen 1,o, 1,5 und 2,o Vol% auf, so zeigte sich der stärkste postoperative Anstieg bei der niedrigsten Konzentration, um bei höheren Konzentrationen wieder abzufallen.
Es ist zu folgern, daß nach Vorliegen dieser Studie durch Isofluran für den untersuchten Zeitraum im wesentlichen keine leberspezifischen Veränderungen verursacht wurden.
Einzuschränken ist diese Aussage such die geringe Signifikanz der Ergebnisse.
Das Absinken der meisten postoperativen Parameter ist auf den perioperativen Verdünnungseffekt zurückzuführen.
Der geschlechtsspezifische stärkere Anstieg von GOT bei Frauen kann mit der erhöhten Empfindlichkeit der weiblichen Leber erklärt werden.

Offen bleibt die Frage, weshalb der stärkste postoperative Anstieg der GOT bei der geringsten Isoflurankonzentration zu verzeichnen ist.
Eine mögliche Erklärung wäre die Streßabschirmung bei höheren Iso-

flurankonzentrationen (analog Schleebusch et al., 1977).
Nach vorliegender Studie erscheint eine allergisch-toxische Leberschädigung durch Isofluran als nahezu ausgeschlossen. Das klinische Bild eines Ikterus trat bei keinem Patienten bis zu seiner Entlassung auf.

Isofluran hat atemdepressorische Wirkungen, es kann einen Blutdruckabfall bewirken, ebenso eine maligne Hyperthermie. Bedingt durch eine verbesserte Gehirndurchblutung,kann Isofluran eine intrakranielle Drucksteigerung bewirken. Im EEG kann Isofluran in narkotisch relevanten Dosen eine Nullinie erzeugen. Ferner wirkt Isofluran relaxierend auf den Uterus.
Von diesen Einschränkungen abgesehen, eignet sich Isofluran gut als Inhalationsnarkotikum. Es ist gut steuerbar, und man erzielt eine gute Amnesie, Hypnose, vegetative Blockade sowie eine ausgeprägte Wirkungsverstärkung von Muskelrelaxatien.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

Adams, R.W., Cucchiava, R.F., Gronert, G.A.(1981)
Isoflurane and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgical patients
Anesthesiology 54, 97-99

Boheler, J., Hamrick, J.C., McKnight, R.L.(1982)
Isoflurane and malignant hyperthermia
Anesth. Analg. 61, 712-713

Brenner, A., Kaplan, M.M. (1971)
Recurrent hepatitis due to methoxyflurane anesthesia
New Engl. J. Med. 284, 961-962

Buddecke, E. (1977)
Grundriß der Biochemie
de Gruyter, Berlin, New York

Caughey G.H., Rice, S.A., Kosek, J.C., Mazze, R.I. (1979)
Effect of phenytoin (DDH) treatment on methoxyflurane metabolism in rats
J. Pharmacol. Exp. Ther. 210, 180-185

Chase, R.E., Holaday, D.A., Fiserova-Bergerova, V.(1971)
The biotransformation of Ethrane in man
Anesthesiology 35, 262-267

Cohen, E.N., van Dyke, R.A. (1977)
Metabolism of volatile anesthetics implications for toxicity
Addison-Wesley, Reading, Massachusetts

Cousins, R.J., Greenstein, L.R., Hill, B.A., Mazze, R.J. (1976)
Metabolism and renal effects of enflurane in man
Anesthesiology 44, 44-53

Dobkin,A.B., Byles, D.H., Ghanooni, S., Valluene, D.A. (1971)
Clinical and laboratory evaluation of a new inhalation anesthetic: Forane
Can. Anaesth. Soc. J. 18, 264-271

van Dyke, R. (1973)
Biotransformation of volatile anaesthetics with special emphasis on the role of metabolism in the toxicity of anaesthetics
Can. Anaesth. Soc. J. 20, 21-33

Eger, E.I., Calverley, R.K., Smith, N.T. (1976)
Changes in blood chemistries following prolonged enflurane anesthesia
Anesth. Analg. 55, 547-549

Eger, E.I., (1981)
Isoflurane: A rewiev
Anesthesiology 55, 559-576

Fiserova-Bergerova, V. (1973)
Changes of fluoride content in bone
Anesthesiology 38, 345-351

Greenstein, L.R., Hill, B.A., Mazze, R.I. (1975)
Metabolism in vitro of enflurane, isoflurane and methoxyflurane
Anesthesiology 42, 420-424

Hempel, V., von Kügelgen, C., Remmer, H. (1975)
Der Einfluß flüchtiger Narkosemittel auf den Fremdstoffabbau in der Leber
Anaesthesist 24, 400-403

Holaday, D.A., Rudofsky, Treuhaft, P.S. (1970)
Metabolic degredation of methoxyflurane in man
Anesthesiology, 33, 579-593

Holaday, D.A. , Fiserova-Bergerova, V., Latto, I.P. (1975)
Resistance of isoflurane to biotransformation in man
Anesthesiology 43, 325-332

Homi, J., Konchigeri, H.N., Eckenhoff, J.E. (1972)
A new anesthetic agent Forane: Preliminary observations in man
Anesth. Analg. 51, 439,477

Hunter, A.R. (1974)
Chloroform: Commissions and omissions
Proc. roy. Soc. Med. (London) 67, 13-20

Joseph, M.M., Shah, K., Viljoen, J.T. (1982)
Malignant hyperthermia associated with isoflurane anesthesia
Anesth. Analg. 61, 711-712

Klatskin, G., Kimberg, D.N. (1967)
Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthesist
New. Engl. J. Med. 280, 515-522

Koblin, J.M., Knutt, H. (1970)
Acute diphenylhydantoin intoxication following halothane anesthesia
J. Pediat. 76, 941-942

Kühn, H.A. (Hrsg.) (1979)
Klinische Hepatologie
Thieme, Stuttgart

Lam, A.M., Gelb, A.W. (1983)
Cardiovascular effects of isoflurane-induced hypotension for cerebral aneurysm surgery
Anesth. Analg. 62, 742-748

Lewis, J.A., Mullick, F.G., Zimmerman, H.J., Ishak, K.G. (1983)
Enflurane hepatotoxicity
Ann. Intern. Med. 98, 984-992

Löffler, G. (1983)
Grundzüge der Physiologischen Chemie
Springer, Heidelberg, New York, Tokio

Loew, G., Motulsky, H., Trudell, J. (1976)
Quantum chemical studies of the metabolism of the inhalation anesthetics methoxyflurane, enflurane and isoflurane
Mol. Pharmacol. 10, 406-418

Lomanto, C., Howland, W.S. (1970)
Problems in diagnosing halothane hepatitis
JAMA 214, 1257-1261

Mazze, R.I., Cousins, M.J., Barr, G.A. (1974a)
Renal effects and metabolism of isoflurane in man
Anesthesiology 40, 536-542

Mazze, R.I., Hill, B.A., Cousins, M.J. (1974b)
Effect of enzyme induction with phenobarbital on the in vivo and in vitro defluorination of isoflurane and methoxyflurane
J. Pharmacol. Exp. Ther. 190, 523-529

Michaelis, J. (1980)
Medizinische Statistik und Informationsverarbeitung
Thieme, Stuttgart, New York

Most, J.A., Merkle, G.B. (1974)
A nearly fatal hepatotoxic reaction to rifampicin after halothane anesthesia
Am.J. Surg. 127, 593-595

Müting, D., Fischer , R. (1982)
Leber- und Gallenwegserkrankungen
Schattauer, Stuttgart, New York

Munson, E.S., Embro, W.J. (1977)
Enflurane, isoflurane and halothane in isolated human uterine muscle
Anesthesiology 46, 11-14

Newberg, L.A., Milde, J.H., Michenfelder, J.D. (1983)
The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity
Anesthesiology 59.23-28

Normalwertetabelle (1978)
Medizinische Klinik Tübingen

Ona, F.V., Patanella, H., Ayub, A. (1980)
Hepatitis associated with enflurane anesthesia
Anesth. Analg. 59, 146-149

Organikum (1977)
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin

Rehder, K., Forbes, J., Alter, H.(1967)
Halothane biotransformation in man: A quantitative study
Anesthesiology 28, 711-715

Reves, J.G., McCracken, L.E. (1976)
Failures induce hepatic pathology in animals sensitized to a halothane metabolite and subsequently challenged with halothane
Anesth. Analg. 55, 235-242

Reynolds, E.S., Brown, B.R., Vandam, L.D. (1972)
Masive hepatic necrosis after fluroene anesthesia- a case of drug interaction
New Engl. J. Med. 286, 530-531

Rice, S.A., Talcott, R.E. (1979)
Effects of isoniazid treatment on selected hepatic mixed function oxidases
Drug Metab. Dispos. J. 7, 260-262

Rosenberg, P.H., Wahlström, T. (1974)
Renal and hepatotoxicity of methoxyflurane in combination with tetracycline or oxytetracycline treatment in rats
Acta Pharmacol. Toxicol. 34, 46-57

Rosenthal, S.M., Bourne, W. (1928)
The effect of anesthetics on hepatic function
JAMA 90, 377-379

Rubinger, D., Davidson, J.T., Mehmed, R.N. (1975)
Hepatitis following the use of methoxyflurane in obstetric analgesia
Anesthesiology 43, 593-595

Schleebusch, H., Gerstka, G., Harnack, H. (1977)
Der Einfluß der Narkose auf das postoperative Verhalten von Leberenzymen und Eiweißfraktionen
Fortschr. Med. 95, 662-668

Schöntube, M., Schöntube, E. (1975)
Das Halothane-Syndrom. Über die Möglichkeit der Allergie durch Halothane
Anaesthesist 22, 329-333

Stevens, W.C., Eger, E.I., Joas, T.A. (1973)
Comparative toxicity of isoflurane, halothane, fluroxene and diethyl ether in human volunteers
Can. Anaesth. Soc. J. 20, 357-368

Stier, A. (1968)
The biotransformation of halothane
Anesthesiology 29, 388-390

Testfibel (1978)
Böhringer, Mannheim

Thaler, H. (1982)
Leberkrankheiten
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

Uehleke, H., Hellmer, K.H., Taberelli-Poplakowski, S (1973)
Metabolic activation of halothane and covalent binding to liver endoplasmatic protein in vitro.
Arch. Pharmacol. 279, 39-52

Werner, T., Uehleke, H. (1974)
Covalent binding of halothane and other haloalkanes to microsomal proteins and lipids in vivo and in vitro
Arch. Pharmacol. 285, 90-95

Wilkinson, C.J. (1970)
Postanesthetic hepatic dysfunction
Arch. Surg. 101, 359-362

Wischnik, A. (1978)
Mediscript Klinische Chemie
Fachschaft Medizin, München

Zumbiel, M.A., Fiserova-Bergerova, V., Malinin, T.I., Holaday, D.A. (1978)
Glutathione depletion following inhalation anesthetics
Anesthesiology 49, 102-108

VII. DANKSAGUNGEN

Herrn Prof. Dr. D. Heuser möchte ich herzlich danken für die tatkräftige Unterstützung und die zahlreichen Anregungen während der Fertigstellung dieser Arbeit.
Ferner möchte ich allen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.
Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. U. Thorau, Frau MTA P.Haug und den Herren Professoren Dr. V. Hempel und Dr. A. Heller sowie den Herren Drs. med. Ebeling und Guggenberger.
Meinem Mann Dipl.-Ing. H.G. Bilger möchte ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

VIII. LEBENSLAUF

Christine Carlsohn-Bilger geb. Carlsohn

1953	10.12. geboren in Göttingen
1960-62	Besuch der Grundschule in Göttingen
1962-64	Besuch der Grundschule in Wiesbaden
1964	Besuch der Grundschule in Hattenheim/Rhg.
1964-65	Besuch des Rheingaugymnasiums in Geisenheim/Rhg.
1965-72	Besuch des Gymnasiums am Mosbacher Berg in Wiesbaden
1972	Ablegung der Reifeprüfung in Wiesbaden
1972-73	einjährige Volontariatstätigkeit im Buchhandel
1973	Oktober Aufnahme des Studiums der Chemie an der Universität Tübingen
1976	September Ablegung der Diplomvorprüfung in Chemie
1979	September Ablegung der Diplomhauptprüfung in Chemie
1979-80	Anfertigung der Diplomarbeit in Chemie
1980	März Aufnahme des Studiums der Medizin an der Universität Tübingen
1980-84	Pflegehelferinnentätigkeit an der Med.-Universitätsklinik Tübingen
1982	März Ablegung des Physikums
1983	März Ablegung des ersten Teils des Staatsexamens
1984-85	Anfertigung der Dissertation in Medizin in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Transfusionswesen Tübingen unter Anleitung von Prof. Dr. D. Heuser
1984	Dezember Eheschließung mit Dipl.-Ing. Hans-Günter Bilger
1985	März Ablegung des zweiten Teils des Staatsexamens
1986	23.4. Ablegung des dritten Teils des Staatsexamens (schriftlicher Teil)
1986	5.5. Ablegung des dritten Teils des Staatsexamens (mündlicher Teil)

Your worst enemy, he reflected, was your own nervous system. At any moment the tension inside you was liable to translate itself into some visible symptom ... And what was frightening was the action was quite possibly unconscious.

G. Orwell, 1984